

JP00/05922

31.08.00

日本国特許庁 10/069755

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 29 OCT 2000

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 8月31日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第244828号

出願人

Applicant(s):

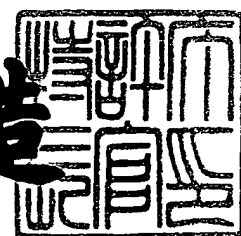
中外製薬株式会社

PRIORITY
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年10月 6日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3080790

【書類名】 特許願

【整理番号】 P11-2494

【提出日】 平成11年 8月31日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/48
A61K 31/59

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 4 1 番 8 号 中外製薬株式会社
内

【氏名】 飯田 義光

【発明者】

【住所又は居所】 東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号 中外製薬株式会社内

【氏名】 小川 裕

【特許出願人】

【識別番号】 000003311

【氏名又は名称】 中外製薬株式会社

【代表者】 永山 治

【連絡先】 中外製薬株式会社 知的財産部

【電話番号】 03(3273)1139

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 046961

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】明細書

【発明の名称】軟カプセル剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】酸化チタンと黄色酸化鉄および／または赤色酸化鉄を含む軟カプセル剤皮に、活性型ビタミンD₃類の油性溶液が被包されてなる軟カプセル剤。

【請求項 2】酸化チタンとカラメルを含む軟カプセル剤皮に、活性型ビタミンD₃類の油性溶液が被包されてなる軟カプセル剤。

【請求項 3】油性溶液基剤が脂肪酸のグリセリド類、プロピレングリコール脂肪酸ジエステル、トリアセチン、ポリエチレングリコール、植物油の中から選ばれた少なくとも一種であることを特徴とする請求項 1 および 2 記載の軟カプセル剤。

【請求項 4】油性溶液基剤が脂肪酸のグリセリド類からなることを特徴とする請求項 1 および 2 記載の軟カプセル剤。

【請求項 5】活性型ビタミンD₃類を脂肪酸のグリセリド類からなる油性溶液基剤に溶解した溶液を、黄色酸化鉄を含む軟カプセル剤皮で被包してなる軟カプセル剤。

【請求項 6】活性型ビタミンD₃類が1 α -ヒドロキシビタミンD₃、24-ヒドロキシビタミンD₃、25-ヒドロキシビタミンD₃、1 α , 24-ジヒドロキシビタミンD₃、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃、1 α , 24, 25-トリヒドロキシビタミンD₃、22-オキサー-1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃、2 β -(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃の中から選ばれたものであることを特徴とする請求項 1～5 記載の軟カプセル剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は活性型ビタミンD₃類の軟カプセル剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 1α -ヒドロキシビタミン D_3 、 1α , 25-ジヒドロキシビタミン D_3 などの活性型ビタミン D_3 類は、小腸におけるカルシウムの吸収促進作用、骨における骨代謝の調節作用、副甲状腺における副甲状腺ホルモン産生の調節作用、腫瘍細胞における分化誘導作用、免疫抑制作用などを有している。したがってカルシウム吸収が低下している腎不全、骨代謝の異常により起こる骨粗鬆症、副甲状腺機能亢進症、悪性腫瘍、自己免疫疾患などに有効とされている。

【0003】

しかし、これらの化合物はいずれも、光、熱に対して不安定であるため、医薬として利用するためには、光、熱に対する安定性を確保することが重要である。

また、活性型ビタミン D_3 類を活性成分とする製剤は、疾病や症状に応じて各種用量が用いられるため、活性成分の含量が異なる製剤が利用される。この場合、医療過誤を防ぐためにも、各製剤において活性成分の含量が識別しやすいことが重要である。

【0004】

さらに、活性型ビタミン D_3 類は数十 μg 以下という極めて少ない使用量で効果を発揮するため、製剤化に際しては含量の均一性を確保することが重要である。

【0005】

従来、活性型ビタミン D_3 類の製剤としては、活性型ビタミン D_3 類の油性溶液が、0.01重量%水溶液で波長310m μ における光透過率が10%以下であり、かつ可視部領域に吸収をもつ紫外線吸収剤を剤皮の1.0重量%以下で含有する剤皮で被覆されてなる活性型ビタミン D_3 類の軟カプセル剤（特開昭54-84023号公報）が知られている。その他、光不安定な化合物を安定化する軟カプセル剤として、ゼラチン剤皮に特定波長の光を吸収する染料及び不透明化剤を均一に分散せしめた軟カプセル剤（特開昭48-28621号公報）、軟カプセル剤皮に食用黄色5号を均一に分散せしめ、この軟カプセル中の光不安定な化合物を安定ならしめた軟カプセル剤（特開昭55-22645号公報）、皮膜中に食用黄色4号等の食用タール系色素を分散せしめて軟カプセル化する方法（特

開昭 58-13511 号公報) 等が報告されている。しかしながら、これらの開示技術で用いられる可視部に吸収を持つ紫外線吸収剤あるいは染料は、タール系合成色素や合成着色料であり、最近の学術の進歩によりこれらの安全性が疑問視されている。さらに、各国ごとに使用できる色素の種類が異なっており、国際的に供給する上でも問題がある。

【0006】

一方、タール系合成色素あるいは合成着色料を用いない活性型ビタミンD₃類を安定化する方法としては、皮膜中に、カカオ色素、アピゲニン、カルミン酸、カルミン酸レーキ、ラツカイン酸、シコニン等の天然色素を含有せしめて軟カプセル化する方法(特開昭 62-53923 号公報)が知られている。しかしながら、これらの天然色素は原料ロットによって色調にばらつきがあり、またこれらの天然色素自体の安定性に問題があるため、恒常的に均一な色調を保つことが難しい。

【0007】

また、無機の化合物を用いて活性型ビタミンD₃類を安定化する方法としては、剤皮中に酸化チタンの少なくとも 85% が粒子径 0.1 μm 以下の微粒子酸化チタンを含有せしめた軟カプセル剤(特開昭 63-166824 号公報)が知られている。しかし、酸化チタンの色調は白色であるので、活性成分の含量などの違いを識別するための識別性が不十分であり、識別性をよくするためにはさらに何らかの着色剤を用いる必要がある。

【0008】

上記のタール系色素、合成着色料、天然色素以外の着色料としては、酸化鉄、カラメルなどが知られている。酸化鉄を用いた軟カプセル剤としては、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄を含有する剤皮で被覆されてなる活性型ビタミンD₃類の軟カプセル剤が特公昭 57-45415 号公報に記載されているが、熱に対する安定性が十分でないと報告されている。これに対し、軟カプセル剤皮中で活性成分がベンガラ(三二酸化鉄)と直接接触することによる活性成分の不安定化を防止した方法として、マイクロカプセル中にベンガラを内包してなるマイクロカプセル化ベンガラを剤皮中に分散させ、ベンガラとカプセル内の薬剤との直接接触を防止

した、遮光性カプセル製剤（特開平 1 - 1 5 7 9 1 1 号公報）が報告されているが、ベンガラを内包したマイクロカプセルの調製など操作が煩雑であり、実用生産に用いるには適当とは言えない。この他、カラメルを用いて着色したゼラチン皮膜（特開昭 5 5 - 1 2 7 4 4 8 号公報）が知られているが、活性型ビタミン D₃ 類の光安定性あるいは熱安定性に及ぼす作用については知られていない。

【0 0 0 9】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、人体に対して安全性の高い物質を用いて、活性型ビタミン D₃ 類の光安定性および熱安定性を確保し、活性物質含量の違いが識別しやすく、実用生産に適した活性型ビタミン D₃ 類の軟カプセル剤を提供するものである。

【0 0 1 0】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意研究を行った結果、酸化チタンと黄色酸化鉄および／または赤色酸化鉄、あるいは酸化チタンとカラメル、あるいは黄色酸化鉄を剤皮に含有させることにより、活性型ビタミン D₃ 類の光安定性および熱安定性に優れ、識別性がよく、実用生産に適した方法で製造することができる活性型ビタミン D₃ 類の軟カプセル剤が得られることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0 0 1 1】

すなわち、本発明は、酸化チタンと黄色酸化鉄および／または赤色酸化鉄を含む軟カプセル剤皮に、活性型ビタミン D₃ 類の油性溶液が被包されてなる軟カプセル剤を提供するものである。

【0 0 1 2】

また、本発明は、酸化チタンとカラメルを含む軟カプセル剤皮に、活性型ビタミン D₃ 類の油性溶液が被包されてなる軟カプセル剤を提供するものである。

【0 0 1 3】

また、本発明は、活性型ビタミン D₃ 類を脂肪酸のグリセリド類からなる油性溶液基剤に溶解した溶液を、黄色酸化鉄を含む軟カプセル剤皮で被包してなる軟カプセル剤を提供するものである。

【0014】

【発明の実施の形態】

本発明において用いられる活性型ビタミンD₃類としては、たとえば1 α -ヒドロキシビタミンD₃、24-ヒドロキシビタミンD₃、25-ヒドロキシビタミンD₃、1 α , 24-ジヒドロキシビタミンD₃、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃、1 α , 24, 25-トリヒドロキシビタミンD₃、22-オキサー-1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃、2 β -(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃などがあげられるが、特に1 α -ヒドロキシビタミンD₃が好適に用いられる。

【0015】

本発明において用いられる酸化チタンとしては、たとえばアナターゼ型、ルチル型などの二酸化チタン(TiO₂)があげられ、いずれも市販品を好適に用いることができるが、アナターゼ型が好ましい。ここで、酸化チタンの粒子径には特に制限はなく、一般には平均粒子径が0.2~0.5 μ mのものを用いるが、微粉碎したものでも同様に使用することができる。また、たとえば特開平11-222442号公報に記載されているような、耐変色性を向上させる処理を施した酸化チタンを用いてもよい。用いる酸化チタンの含量は、乾燥後の含量として98.5重量%以上であることが好ましい。酸化チタンの使用量は、剤皮構成成分の全量に対して0.1~1.5重量%が好ましく、特に0.5~1.0重量%が好ましい。

【0016】

本発明において用いられる黄色酸化鉄は、Fe₂O₃(H₂O)あるいはFeO(OH)を主成分とするものであり、市販品を好適に用いることができるが、強熱物中の三二酸化鉄の含量が98.0重量%以上であることが好ましい。

本発明において用いられる赤色酸化鉄は、Fe₂O₃を主成分とするものであり、市販品を好適に用いることができるが、強熱物中の三二酸化鉄の含量が98.0重量%以上であることが好ましい。

【0017】

これらの黄色酸化鉄、赤色酸化鉄の添加量は、剤皮の所望の色調および強度に

応じて調節するが、剤皮構成成分に酸化チタンと黄色酸化鉄および／または赤色酸化鉄を含む場合には、剤皮構成成分の全量に対して0.01重量%以上であればよく、0.01～1.0重量%が好ましい。ここで、これらの黄色酸化鉄、赤色酸化鉄のうち、一種を用いてもよいし、二種を混合して用いてもよい。剤皮構成成分の全量とは、剤皮の原料から水を除いたものをいう。また、剤皮構成成分に黄色酸化鉄を含み酸化チタンを含まない場合には、黄色酸化鉄の添加量は、剤皮の所望の色調および強度に応じて調節するが、剤皮構成成分の全量に対して0.45～1.0重量%が好ましい。

【0018】

本発明において剤皮に添加する酸化チタン、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄の総量は、剤皮の所望の色調および強度に応じて調節するが、剤皮構成成分に酸化チタンと黄色酸化鉄および／または赤色酸化鉄を含む場合には、剤皮構成成分の全量に対して0.11～1.51重量%が好ましく、特に0.51～1.1重量%が好ましい。

【0019】

また、色調を調節するために、カラメルなどの色素を加えることもできる。

本発明において用いられるカラメルとは、たとえばブドウ糖、白糖、転化糖、水飴、デンプン加水分解物、糖蜜などの食用炭水化物を熱処理したものがあげられる。熱処理の前にアンモニアなどの添加物を加えてもよい。ここで、カラメルの分子量には特に制限はないが、たとえば特開昭55-127448号公報に記載されているような特定の分子量以下の成分を除いたカラメルを用いてもよい。

本発明において剤皮に添加するカラメルの添加量は、剤皮の所望の色調および強度に応じて調節するが、剤皮構成成分の全量に対して0.05～1.5重量%が好ましい。

【0020】

本発明において剤皮に添加する酸化チタンとカラメルの総量は、剤皮の所望の色調および強度に応じて調節するが、剤皮構成成分の全量に対して0.15～1.55重量%が好ましい。

【0021】

軟カプセル剤皮は、酸化チタンと黄色酸化鉄および／または赤色酸化鉄、あるいは酸化チタンとカラメル、あるいは黄色酸化鉄の他に、軟カプセル剤皮を構成できるものであればよく、各種ゼラチン、各種可塑剤などがあげられ、これに各種添加剤を加えてもよい。各種ゼラチンには、たとえば牛、豚などの動物由来のゼラチンなどを用いることができる。ここでいう各種ゼラチンとは、アルカリ処理ゼラチン、酸処理ゼラチン、化学修飾ゼラチンなどが含まれ、各種ゼラチン単独あるいは混合物として用いることができる。

【0022】

アルカリ処理ゼラチンとはゼラチンの原料であるコラーゲン、オseinなどを石灰液などのアルカリ性物質にて加水分解し抽出したゼラチンであり、酸処理ゼラチンとはコラーゲン、オseinなどを希塩酸、希硫酸などの酸性物質にて加水分解し抽出したゼラチンである。化学修飾ゼラチンとしてはゼラチンのアミノ酸とコハク酸、フタル酸、酢酸などの物質を反応させて製造したものが一般的であるが、これに限定されるものではない。また、化学修飾ゼラチンに用いるゼラチンは、たとえばアルカリ処理ゼラチンあるいは酸処理ゼラチンであってもよい。

【0023】

各種可塑剤としては、たとえばグリセリン、ソルビトール、マルトース、グルコース、マルチトース、ショ糖、キシリトール、マンニトール、エリトリトール、ポリエチレングリコール類(分子量400~8000)などがあげられる。

【0024】

各種添加剤としては、たとえばパラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸カリウムなどがあげられる。

【0025】

剤皮の厚さは、軟カプセル剤が十分な強度を保持し、軟カプセル剤を投与した際、適当な時期に崩壊し活性型ビタミンD₃類を放出する厚さであればよいが、200μm~600μmが好ましい。

【0026】

酸化チタン、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄、カラメルは剤皮中に均一に分散させる

ことが好ましい。分散させる方法としては、たとえば黄色酸化鉄の懸濁液、あるいは酸化チタンおよび黄色酸化鉄および／または赤色酸化鉄の混合懸濁液、あるいは酸化チタンとカラメルの混合懸濁液をゼラチン溶液に加える方法、酸化チタンをゼラチン溶液に加えて分散させた後黄色酸化鉄および／または赤色酸化鉄、あるいはカラメルを加える方法などがあげられる。ここで、添加順序に特に制限はない。これら酸化チタン、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄、カラメルをゼラチン溶液に均一に分散させるには通常使用される攪拌、分散方法および装置を用いることができる。

【0027】

油性溶液基剤としては、軟カプセル剤を製造可能で、活性型ビタミンD₃類の安定性を損わないものであればよく、たとえば脂肪酸のグリセリド類、プロピレングリコール脂肪酸ジエステル、トリアセチン、ポリエチレングリコール、植物油などがあげられ、脂肪酸のグリセリド類が好ましく、中鎖脂肪酸トリグリセリドが特に好ましい。これらの油性基剤は一種あるいは二種以上を混合して用いてもよい。ここで中鎖脂肪酸トリグリセリドとは、脂肪酸の炭素鎖長が8～10である脂肪酸トリグリセリドを主成分とするものをいう。植物油としてはオリーブ油、大豆油、ナタネ油、ヒマシ油などがあげられ、これらの一種あるいは二種以上を混合して用いてもよい。

【0028】

本発明の軟カプセル剤は、上記の活性型ビタミンD₃類の油性溶液を、たとえばロータリー法、滴下法などの連続式軟カプセル製造装置を用いて上記の軟カプセル剤皮中に被包することにより製造することができる。

【0029】

【実施例】以下に実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこの実施例によりなんら制限されるものではない。

【0030】

【実施例1】

1 α -ヒドロキシビタミンD₃を無水エタノールに溶解し1.44mg/mlの濃度の溶液を得、これに中鎖脂肪酸トリグリセリドを加えて4.8 μ g/ml

の濃度の1 α -ヒドロキシビタミンD₃油性溶液を得た。また、ゼラチン38重量部、グリセリン11重量部、ソルビン酸カリウム0.15重量部、精製水50重量部に、下記表1に示す量の酸化チタン、黄色酸化鉄および赤色酸化鉄を加えたゼラチン溶液を調製した。上記1 α -ヒドロキシビタミンD₃油性溶液に、連続式軟カプセル製造機を用いて、上記酸化チタン、黄色酸化鉄および／または赤色酸化鉄を加えたゼラチン溶液で剤皮を施した軟カプセル剤を製造した。比較例1として酸化チタン、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄のいずれも含まない他は上記と同様に調製したゼラチン溶液、比較例2として酸化チタン、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄に代えて酸化チタンのみを加えた他は上記と同様に調製したゼラチン溶液を用いた軟カプセル剤も製造した。得られた軟カプセル剤は、1カプセルあたりの平均重量141mg、内溶液量は平均60mgであった。これらの軟カプセル剤はタンブラー型乾燥機を用いて乾燥した。なお、下記表1の実施例1に示されるカプセルの色調および識別性は良好であった。

【0031】

【実施例2】

実施例1における酸化チタン、黄色酸化鉄および赤色酸化鉄の代わりに下記表1の実施例2に示す量の酸化チタン、黄色酸化鉄を加えた以外は実施例1と同様に軟カプセル剤を製造した。なお、これらのカプセルの色調および識別性は良好であった。

【0032】

【実施例3】

実施例2における酸化チタン、黄色酸化鉄の量を下記表1の実施例3に示す量の酸化チタン、黄色酸化鉄に変えた以外は実施例1と同様に軟カプセル剤を製造した。なお、これらのカプセルの色調および識別性は良好であった。

【0033】

【実施例4】

実施例1における酸化チタン、黄色酸化鉄および赤色酸化鉄の代わりに下記表1の実施例4に示す量の酸化チタン、カラメルを加えた以外は実施例1と同様に軟カプセル剤を製造した。なお、これらのカプセルの色調および識別性は良好で

あった。

【0034】

【実施例5】

実施例4における酸化チタン、カラメルを下記表1の実施例5に示す量の酸化チタン、カラメルに変えた以外は実施例4と同様に軟カプセル剤を製造した。なお、これらのカプセルの色調および識別性は良好であった。

【0035】

【実施例6】

実施例1における酸化チタン、黄色酸化鉄および赤色酸化鉄の代わりに下記表1の実施例6に示す量の黄色酸化鉄を加えた以外は実施例1と同様に軟カプセル剤を製造した。なお、これらのカプセルの色調および識別性は良好であった。

【0036】

【表1】

表1 酸化チタン、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄の添加量

軟カプセル剤	酸化チタン	黄色酸化鉄	赤色酸化鉄	カラメル
実施例1	0.80	0.09	0.01	—
実施例2	0.85	0.05	—	—
実施例3	0.60	0.30	—	—
実施例4	0.50	—	—	1.00
実施例5	1.00	—	—	0.10
実施例6	—	0.60	—	—
比較例1	—	—	—	—
比較例2	1.00	—	—	—

【0037】

剤皮の原料（水を除く）全量に対する添加量（重量％）を示す。

—は添加しないことを示す。

【0038】

【試験例1】光加速試験

実施例1～6において製造した軟カプセル剤を3500ルクスの蛍光灯下に171時間放置し（積算照度60万ルクス・時）、高速液体クロマトグラフィー

を用いて1 α -ヒドロキシビタミンD₃の残存率を求め、結果を表2に示した。
優れた光安定性があることが認められた。

【0039】

【表2】

表2 光加速試験における1 α -ヒドロキシビタミンD₃の残存率

軟カプセル剤	残存率 (%)
実施例1	95.2
実施例2	98.1
実施例3	99.1
実施例4	95.5
実施例5	97.4
実施例6	96.7
比較例1	52.4
比較例2	96.2

【0040】

残存率の測定方法

装置：島津製作所製高速液体クロマトグラフィー（オートインジェクターSIL-10A、送液ユニット LC-10AD、システムコントローラー SCL-10A、検出器SPD-10A、カラムオープン CTO-10A/10AC、クロマトパック C-R7Apuls）

カラム：Waters製SymmetryC18 3.5 μ m 4.6 \times 150mm

試料量：200 μ l（試料濃度 約125ng/ml）

カラム温度：25℃

移動相：アセトニトリル：水：テトラヒドロフラン：酢酸＝1350：400：250：1（V/V）

流速：1ml/min

検出器：UV検出器 265nm

【0041】

【試験例2】熱加速試験

実施例1～6において製造した軟カプセル剤を50℃で1ヶ月間保存し、高速液体クロマトグラフィーを用いて1 α -ヒドロキシビタミンD₃の残存率を求め

、結果を表3に示した。十分な熱安定性があることが認められた。

【0042】

【表3】

表3 熱加速試験における1 α -ヒドロキシビタミンD₃の残存率

軟カプセル剤	残存率 (%)
実施例1	90.9
実施例2	85.5
実施例3	89.0
実施例4	90.0
実施例5	85.3
実施例6	87.8
比較例1	91.5
比較例2	87.6

【0043】

残存率の測定方法

装置：島津製作所製高速液体クロマトグラフィー（オートインジェクターSIL-10A、送液ユニット LC-10AD、システムコントローラー SCL-10A、検出器SPD-10A、カラムオーブン CTO-10A/10AC、クロマトパック C-R7Apuls）

カラム：Waters製SymmetryC18 3.5 μ m 4.6 \times 150mm

試料量：200 μ l（試料濃度 約125ng/ml）

カラム温度：25℃

移動相：アセトニトリル：水：テトラヒドロフラン：酢酸＝1350：400：250：1（V/V）

流速：1ml/min

検出器：UV検出器 265nm

【0044】

【発明の効果】本発明の軟カプセル剤は、(i) 活性型ビタミンD₃類の光安定性および熱安定性に優れている、(ii) 色調を調節できるため識別性がよい、(iii) 使用する酸化チタン、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄、カラメルは人体に対する安全性が広く認められており、安全性に優れている、(iv) 色調の安定性に優れて

いる、(v) 実用生産に適している、などの優れた効果を有し、活性型ビタミン D₃ 類の軟カプセル剤として有用である。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】人体に対して安全性の高い物質を用いて、活性型ビタミンD₃類の光安定性および熱安定性を確保し、活性物質含量の違いが識別しやすく、実用生産に適した活性型ビタミンD₃類の軟カプセル剤を提供すること。

【解決手段】酸化チタンと黄色酸化鉄および／または赤色酸化鉄、あるいは酸化チタンとカラメル、あるいは黄色酸化鉄を剤皮に含有させることにより、活性型ビタミンD₃類の光安定性および熱安定性に優れ、識別性がよく、実用生産に適した方法で製造することができる活性型ビタミンD₃類の軟カプセル剤を得ることができる。

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003311]

1. 変更年月日 1990年 9月 5日
[変更理由] 新規登録
住 所 東京都北区浮間5丁目5番1号
氏 名 中外製薬株式会社